

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eghia CHIGHELIOGLU

Né le 30 décembre 1910, à Piatra-N. (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LA SULFAMIDOTHÉRAPIE
DANS LA
MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ ABRAMI.
	{ FIESSINGER.
	{ LOEPER.
	{ RATHERY.
	{ LEREBoullet.
	{ N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	{ N...
Clinique des maladies infectieuses	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique chirurgicale	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	{ COUVELAIRE
	{ JEANNIN.
Clinique d'accouchements	{ LÉVY-SOLAL.
	{ MOCQUOT.
Clinique gynécologique	{ OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	{ LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ N...
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ M. VILLARET.
Clinique propédeutique	{ TROISIER.
Clinique de la tuberculose	{ MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ LAUBRY.
Clinique de cardiologie	{ Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	{ N...
Assistance médico-sociale	{ HAZARD.
	{ MULON
	{ OLIVIER.
	{ SANNIÉ.
	{ VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.).. Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER ...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Témoignage de profond amour filial et
de fervente admiration pour une vie toute
de droiture, de dévouement et de travail.*

AUX CAMARADES FRANÇAIS
TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Membre de l'Académie de Médecine
Conseiller Technique Sanitaire au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
de la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de cette
thèse, en témoignage de ma vive gratitude*

A. MONSIEUR LE DOCTEUR CONSTANTIN J. TANASESCO

Ancien interne et médecin des Hôpitaux
du Ministère de la Santé de Bucarest
Ancien Interne et Assistant de l'Hôpital
N.-D. du Perpétuel Secours. Levallois-Perret
Assistant étranger de la Faculté de Médecine de Paris
Diplômé de l'Institut d'hygiène et épidémiologie
de la Faculté de Médecine de Paris
Président de l'Association des médecins Roumains
pour des études à Paris.

*Notre vive reconnaissance et affectueuse
amitié pour sa bienveillante attention et
pour ses bons conseils qu'il nous a toujours
prodigués.*

A. MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN HUBER

Médecin des Hôpitaux
Président d'Honneur de l'Association
des anciens internes Roumains
de l'Hôpital N.-D. du Perpétuel Secours. Levallois-Perret

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma reconnaissance et de mon admiration
pour ses sentiments de sincère amitié
franco-roumaine qu'il n'a jamais cessé de
témoigner.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BAILLARGÉ

De la Faculté de Médecine de Paris
Diplômé de l'Institut d'Hygiène de Paris
Médecin-conseil de l'Union régionale des Assurances Sociales
Médecin du Préventorium Rey
Médaille d'honneur des épidémies et de l'Assistance publique

*En souvenir de l'amitié et des encouragements qu'il a bien voulu nous accorder.
Notre inoubliable reconnaissance.*

A LA PETITE CHRISTIANE GRAMA

L'EXQUISE FILLE DE MON EXCELLENT ET DEVOUÉ AMI
CÉSAR GRAMA

A MES MAÎTRES ET PROFESSEURS
DES ÉCOLES DE MÉDECINE DE ROUEN
ET DE RENNES

A MES MAÎTRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LA SULFAMIDOTHÉRAPIE
DANS LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

INTRODUCTION

L'hiver 1939-40 a été caractérisé, en France, par une recrudescence de l'endémie méningococcique. La méningite cérébro-spinale était redevenue un sujet d'actualité. Unanimement, les communications soulignaient le bouleversement apporté par les sulfamides dans le traitement d'une affection que la sérothérapie, jadis efficace, ne parvenait plus à guérir que dans 20 à 60 % des cas.

Avant que le médecin n'ait eu entre les mains la première arme efficace contre la méningite cérébro-spinale, que constitue le sérum, cette maladie était grevée d'une mortalité effroyable. En effet, Dopter relevait une mortalité de 70 à 80 % ; Flexner estimait cette même mortalité de 65 à 80 % ; chez le nourrisson enfin, Flexner trouvait une léthalité de 95 à 100 %. La sérothérapie d'avant-guerre (1914-18) donna d'excellents résultats et les statistiques ont été radicalement améliorées chez les enfants au-dessus d'un an et chez les adultes, car chez le nourrisson la mé-

ningite restait d'une extrême gravité. Se rapportant à un ensemble de 712 cas, Flexner relève une mortalité de 31,4 %. Lesné, sur 25 cas, ne perd que 32 % de ses malades. Les hôpitaux militaires, avec 564 cas, arrivent au même pourcentage. L'Hôpital Pasteur, sur 135 cas, enregistre 28 % de décès. Netter, sur 100 cas, 28 % de décès. Dopter, sur 882 cas, enregistre 14,5 % de décès de 1909 à 1911. Pendant la guerre de 14-18, écrit M. le professeur Noël Fiessinger, j'étais très fier d'avoir obtenu sur des soldats âgés de plus de 40 ans une statistique de guérison de 93 %. C'était merveilleux, on croyait la maladie définitivement terrassée. Mais, depuis 1920 et spécialement depuis 1923, la sérothérapie voit ses résultats devenir beaucoup plus incertains, et certaines statistiques témoignent même de graves échecs.

En Angleterre, Crawford et Fleming n'obtiennent que 4 guérisons sur 30 cas, soit une mortalité de 87 %. Eldhal, sur 68 cas d'enfants de moins de 4 ans, en 6 ans, trouve une mortalité de 70 %. Vasile, en Italie, trouve le même pourcentage de mortalité. Weiner et Baccal, à Odessa, en 1932, font la curieuse constatation de relever 37 % de mortalité contre 43 % chez des malades traités par la seule ponction lombaire, sans sérum. Göfsert, Gruber, Kissel, Courtois-Suffit admettent même que dans bien des cas, la sérothérapie n'influence en rien l'évolution de la méningite cérébro-spinale. Le professeur Lemierre, dans son rapport à l'Académie de Médecine sur la prophylaxie des maladies contagieuses pour l'année 1934, montra que,

pour le département de la Seine, la mortalité par méningite cérébro-spinale fut de 47 % et cela, malgré des conditions particulièrement favorables à l'identification des méningocoques et à l'application précoce d'une sérothérapie spécifique. Il fut un des premiers à abandonner la sérothérapie.

Pour expliquer les causes des insuccès de la sérothérapie, on doit incriminer avant tout l'apparition de nouvelles races de méningocoques et en particulier la fréquence du méningocoque B avec son extrême virulence, qui le rend générateur de formes septicémiques, et surtout sa séro-résistance toute particulière. D'autre part, les méningocoques ne se tiennent pas aux 3 ou 4 principaux types. Selon Teissier, il existe une variabilité extrême et incessante des espèces microbiennes en jeu. Il apparaît donc de nombreuses races nouvelles de méningocoques et l'on discernerait même parmi les germes restés typiques en apparence des qualités nouvelles. Il serait donc indispensable, d'après Cantacuzène, d'utiliser les souches responsables de l'infection régnante, sans oublier les souches aberrantes qui peuvent se glisser à côté du germe prédominant.

On a invoqué également une diminution des réactions de l'organisme à la sérothérapie, qui serait due à l'emploi trop fréquent de sérums sous-cutanés pour traiter nombre de maladies ne comportant pas de pronostic sérieux, ou encore par simple mesure prophylactique.

Tous les échecs de la sérothérapie ont conduit à

essayer d'autres techniques pour le traitement des méningites cérébro-spinales. C'est d'Amérique que nous arrivent les premières applications du traitement sulfamidé de la méningite cérébro-spinale. En 1937, Schwentker de Baltimore, Gelman et Long traitent les premiers cas de méningite cérébro-spinale avec les sulfamides et obtiennent 10 guérisons sur 11. Aujourd'hui, la sulfamidothérapie a transformé le pronostic de la méningite cérébro-spinale à un tel point que cette maladie peut être maintenant rangée parmi les affections sinon bénignes, du moins curables dans la presque totalité des cas (Gernez et Huriez).

Frappés par l'action remarquable des sulfamides dans la méningite cérébro-spinale, certains auteurs ont émis un certain scepticisme sur la valeur thérapeutique réelle du médicament. Ils estiment que les cas actuels étaient des formes légères sur lesquelles toute thérapeutique aurait pu avoir le même effet. Contrairement à ces assertions, il ressort des publications que nombre de cas observés au cours de l'hiver 1939-40 furent particulièrement sévères. La sulfamidothérapie reste une arme merveilleuse entre les mains du praticien contre la méningite cérébro-spinale.

CHAPITRE I

Les sulfamides.

a) Historique.

Domagh, en 1935, expérimentant un nouvel azoïque préparé en 1932 par Mietsch et Klarer, montra l'activité antistreptococcique *in vivo* de la sulfamidochrysoïdine (Prontosil).

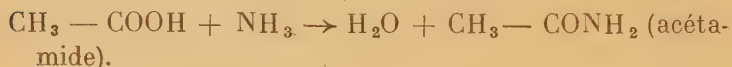
Ces résultats furent, la même année, confirmés par Levaditi et Vaisman, puis par Nitti et Bovet.

Mme et J. Trefouel, F. Nitti et D. Bovet, utilisant des colorants obtenus par copulation du diazoïque du paraminophénylsulfamide avec des phénols très divers, virent que des dérivés assez différents du Prontosil présentent un pouvoir antistreptococcique analogue. Les changements apportés à une des moitiés de la molécule ne modifient donc pas sensiblement l'action sur les streptocoques. Rapprochant alors l'action bactéricide de la sulfamido-phényl-azo-hydro-cupréine signalée en 1919 par Heidelberger et Jacobs, ils eurent l'idée, pour expliquer l'identité d'action de produits aussi divers, que tous libéraient dans l'organisme la partie commune de leur molécule : le paraminophényl-sulfamide. C'est ainsi qu'à l'Institut Pasteur,

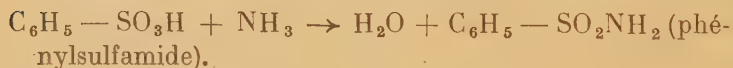
Fourneau et ses collaborateurs, abandonnant l'étude des colorants, s'appliquèrent à modifier la molécule plus simple du p. aminophényl-sulfamide. Toutes ces recherches d'analyse et de synthèse chimique sous le contrôle expérimental furent entreprises avec comme élément pathogène le streptocoque. Il n'est pas question pendant toutes ces étapes de méningocoques.

b) Le sulfamide.

Sous le nom d'amides, on désigne en chimie organique des composés que l'on peut considérer en théorie, comme provenant de l'action d'un acide organique sur l'ammoniaque avec perte d'eau :



Si l'on utilise dans cette réaction non plus un acide ordinaire, mais le dérivé sulfoné d'un carbure aromatique par exemple, on obtient un sulfamide :



Et le p. aminophénylsulfamide résulte théoriquement de l'amidification de l'acide parasulfanilique.

c) Dosage du paramino-phényl-sulfamide.

En solution pure, le paramino-phényl-sulfamide est facilement dosable. On peut, par exemple, ajouter un excès connu de bromate de potassium en présence de BrK et ClH. Le dérivé dibromé précipite. On dé-

termine ensuite l'excès de brome par iodométrie.

Il est encore possible de réaliser l'hydrolyse du sulfamide au moyen de SO_4H_2 à 70 %. On détermine ensuite la quantité d'ammoniaque libérée. On a proposé un dosage colorimétrique basé sur la formation d'un précipité coloré avec le réactif d'Ehrlich.

Pour doser le sulfamide dans les humeurs, on a recours à un procédé colorimétrique simple imaginé par Marshall. En principe, on diazote au moyen de l'acide nitreux, le groupement aminé du paraminophényl-sulfamide. Après quoi, le diazoïque formé est copulé avec une amine ou un phénol, ce qui conduit à la formation d'un azoïque coloré. L'intensité de la teinte obtenue étant, pour les faibles doses, proportionnelle à la quantité d'amine diazotée. Une comparaison colorimétrique permet ensuite de déterminer cette quantité.

Bien entendu il est indispensable que le groupe aminé soit libre pour être diazotable. C'est-à-dire que nous ne pourrions doser de cette manière que le sulfamide libre ou tout au moins dont le NH_2 n'est engagé dans aucune combinaison. En particulier le dérivé acétylé que l'on rencontre dans l'urine n'est pas directement dosable par cette méthode.

α. RÉACTIFS NÉCESSAIRES.

Solution d'acide trichloracétique à 50 p. 100.

Solution de nitrite de sodium à 0 gr. 10 p. 100.

(à renouveler tous les 4 ou 5 jours).

Solution de diméthyl- α -naphtylamine.

Diméthyl- α -naphtylamine	2 cm ³
Alcool	250 cm ³
Acétone.....	250 cm ³

Conserver en flacon jaune, trois semaines au maximum.
Solution aqueuse de saponine à 0 gr. 50 p. 1.000.

β. DOSAGE DANS LES URINES.

Les urines contenant fréquemment de fortes quantités de sulfamides, il est nécessaire de les diluer au 1/20 ou au 1/50 avant de procéder au dosage. Mettre dans un tube à essai :

Urine diluée.....	1 cm ³
Eau distillée.....	9 cm ³
Solution d'acide trichloracétique.....	1 cm ³
Solution de nitrite de sodium.....	1 cm ³
Agiter. Ajouter: Solution de diméthyl- α - naphtylamine	5 cm ³

Agiter et 10 minutes plus tard, faire la comparaison colorimétrique.

Nous avons dit qu'une partie du sulfamide se trouve dans l'urine sous forme conjuguée. Pour la doser, on pratique son hydrolyse de la manière suivante. On place dans un tube :

Urine diluée.....	1 cm ³
ClH au 1/10.....	2 cm ³

puis on chauffe au B.-M., à l'ébullition pendant 30 minutes. On refroidit, neutralise à la soude diluée jusqu'au virage au rose clair de la phtaléine, complète

de volume à 20 cm³ et procède au dosage colorimétrique comme précédemment. Bien entendu la différence entre les chiffres trouvés avant et après l'hydrolyse indique la quantité de sulfamide acétylé présent dans l'urine.

γ. DOSAGE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

Même technique que pour l'urine, mais on opère sans dilution.

δ. DOSAGE DANS LE SANG.

On considère que le plasma et les globules ont la même teneur en sulfamide c'est pourquoi on effectue le dosage indifféremment sur le sérum ou le sang total oxalaté. Prenons le cas de ce dernier :

On met dans un tube :

Sang	2 cm ³
Solution de saponine.....	16 cm ³

agiter ; attendre deux à trois minutes pour que la lyse des globules soit totale. Ajouter peu à peu 2 cm³ de solution d'acide thrichloracétique. Agiter. Laisser en contact cinq minutes puis filtrer sur papier.

Mettre dans un tube :

Filtrat (parfaitement limpide).....	10 cm ³
Solution de nitrite de sodium	1 cm ³
Solution de diméthyl- α -naphtylamine ...	5 cm ³

Agiter. Lire les résultats 10 minutes plus tard.

On peut faire la comparaison colorimétrique soit avec des écrans colorés, soit avec une échelle artificielle assez stable, obtenue en dissolvant du rouge de phénol et du violet de méthyle dans l'acide acétique, soit encore au moyen d'une solution étalon de sulfamide.

CHAPITRE II

Expérimentation clinique des sulfamides dans la méningite cérébro-spinale.

L'expérimentation clinique est assez récente et le premier travail à ce sujet, dû à Schwentker, Gelman et Long remonte à avril 1937 (*Journal of American Medical Association*, 24 avril 1937).

Ces auteurs traitèrent onze cas de méningite cérébro-spinale et un cas de septicémie, chez des malades de un à trente-quatre ans, avec le para-amino-phénylsulfamide, par voie intra-rachidienne et sous-cutanée. Ils utilisèrent à cet effet une solution à 0,8 % préparée extemporanément par addition de 1162 F, à une solution physiologique de chlorure de sodium bouillante puis refroidie à 37°C. Par voie intra-rachidienne, les injections furent pratiquées à la dose de 10 à 30 cc. D'une manière générale, la quantité injectée était d'environ 5 à 10 cc. inférieure au volume du

liquide céphalo-rachidien prélevé. Par voie sous-cutanée, le volume injecté était de 5 à 6 cc. par kilogramme de poids, soit 2,5 gr. par jour de para-amino-phényl-sulfamide pour un homme de 60 kgr.

Sur les douze cas traités, ces auteurs n'eurent à déplorer qu'un seul décès ; encore s'agissait-il d'un malade amené dans un état désespéré avec des symptômes encéphalitiques ; il mourut de pneumonie en dépit du fait que le liquide céphalo-rachidien était stérile depuis trois jours et que le nombre des éléments avait considérablement diminué. Une mortalité de 9 % ne peut avoir de signification dans une série aussi faible.

En Allemagne, Pongratz (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, t. LXIII, 25 juin 1937, p. 1015), rapporte trois cas de méningite cérébro-spinale, traités avec succès par le prontosil. Deux de ces malades avaient reçu en même temps du sérum.

En France en septembre 1937, R. Tiffeneau et J.-J. Meyer faisaient paraître une revue générale sur l'histoire, l'action expérimentale, les voies d'administration du sulfamide (1162 F) et sur son emploi dans la méningite cérébro-spinale. Au cours de cette revue, ils faisaient allusion à l'observation d'un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoque B, qui devait être le premier publié en France.

Ce cas était présenté par Weil-Hallé, J.-J. Meyer, R. Tiffeneau à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 22 octobre 1937. Après un début septicémique, manifesté par l'apparition de purpura, les

signes méningés apparaissent au 3^e jour de l'infection chez un enfant de 13 mois. La ponction lombaire ramenait un liquide purulent fourmillant de méningocoques B. Dès la première ponction on injecta 20 cc. de sérum polyvalent.

Ce n'est que le lendemain, 4^e jour de la maladie, que l'on administra un traitement chimiothérapique, en faisant prendre par la bouche exclusivement, 1 gr. 50 de sulfamide (1162 F) par jour en 3 prises espacées de 8 heures.

Moins de 24 heures après la première prise la température tombait définitivement à 37°.

Moins de 48 heures après cette première prise, le liquide céphalo-rachidien était clair, eau de roche, et définitivement stérile.

Dans la même année, Armand Delille, Lestocquoy, R. Tiffeneau, Wolinetz et J.-J. Meyer, publient le cas d'une fillette de 4 ans traitée par 3 et 2 grammes par jour de 1162 pour une méningite cérébro-spinale à méningocoque B et guérie en 3 jours.

En février 1938, Weil-Hallé, Cochemé, Mlle Lautmann apportent l'observation d'un nourrisson de 9 mois guéri d'une méningite aiguë purulente à méningocoque B ; d'emblée, 55 cc. de sérum ont été introduits par voie intra-rachidienne et sous-cutanée.

En plus dès le 2^e jour et en pleine période aiguë, la dose quotidienne de 1 gr. 50 de 1162 a été administrée par voie entérale, en comprimés et en suppositoires.

Le liquide céphalo-rachidien est redevenu stérile en 3 jours et parfaitement clair en 5 jours.

La guérison fut définitive et sans séquelles, malgré le très jeune âge de l'enfant, et le terrain bacillaire et hérédéo-alcoolique sur lequel a évolué la maladie.

En avril 1938, Crawford et Fleming présentent en Angleterre dix cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques chez des enfants; deux d'entre eux ont été soumis au traitement mixte par l'adjonction de sérum, 8 ont été traités par le sulfamide introduit par voie pérorale, intra-musculaire et intra-rachidienne. Dans tous les cas, le liquide céphalo-rachidien est devenu stérile. Six de ces enfants avaient plus d'un an, ils guérirent tous. Sur quatre au contraire, qui étaient âgés de moins d'un an, deux moururent.

L'auteur oppose ces résultats à 30 cas précédents traités par le seul sérum, et dont 4 d'entre eux seulement guérirent.

L. Tixier expose à Paris, en octobre 1938, une revue générale de l'emploi du sulfamide en l'appuyant sur une statistique de 100 petits malades. L'auteur ne donne pas moins de 0 gr. 15 par kilog. de poids, dose qu'il répartit en 8 prises par 24 heures.

La voie pérorale lui paraît la meilleure. Il préconise de n'employer la voie intra-rachidienne que dans les formes très graves, rebelles, mais d'injecter alors quotidiennement pendant les premiers jours une quantité de la solution de 1162 à 0,85 % égale à la quantité de liquide céphalo-rachidien retiré.

Il prescrit :

3 à 5 gr. par jour entre 10 et 15 ans.

1 gr. 50 à 4 gr. par jour entre 2 et 10 ans.

1 à 2 gr. par jour chez le nourrisson.

Il renonce enfin au sérum, tout au moins pour les méningites cérébro-spinales à méningocoques B qui sont séro-résistantes, car d'une part, le traitement au sulfamide rend inutile l'emploi du sérum, et d'autre part, le sérum a des inconvénients qui lui sont propres par les troubles qu'il est capable de provoquer.

Avec un tel traitement, l'auteur voit la plupart des méningites guérir en 48 heures par simple traitement buccal.

Il continue le traitement 8 à 10 jours après que le liquide céphalo-rachidien soit devenu stérile. Il insiste sur la nécessité du dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien pour contrôler la valeur des doses administrées. L'apparition de la cyanose est chose courante ; elle est maximum au 3^e ou 4^e jour, et diminue ensuite spontanément malgré la continuation du traitement sulfamidé aux mêmes doses. Cette cyanose ne contre-indique en rien le traitement, sauf si elle est due à la sulfhémoglobinémie ou à la méthémoglobinémie. Tixier conseille ensuite d'assurer une bonne diurèse, de soutenir le cœur, de donner des boissons alcalines, il donne comme incompatibles les sulfates sodiques et magnésiens, les antithermiques. Il insiste enfin sur l'intérêt du traitement prophylactique au cours des épidémies.

En octobre 1938, R. A. Marquézy, C. Launay et

Mlle Mage apportent 2 cas de guérison de méningite à méningocoques chez des adultes, obtenus par l'emploi exclusif du sulfamide. La guérison clinique et bactériologique fut obtenue d'une façon très rapide. Les auteurs insistent sur l'intérêt que l'on a à instituer un traitement précoce par voie intra-rachidienne et par voie pérorale.

Darré, Mme Zagdocen et Mlle Oemischen publient également à la fin d'octobre le cas d'une méningite cérébro spinale à méningocoque B chez un nourrisson de 16 mois, traité exclusivement par le sulfamide. Le traitement ne fut institué qu'au 4^e jour de la maladie ; il comprenait l'administration de 2 grammes par jour de 1162 par la bouche avec des injections intra-rachidiennes concomitantes. Ceci fut continué pendant 12 jours, produisant un total de 28 gr. 5 de sulfamide introduit par la bouche, et de 0 gr. 42 par voie intra-rachidienne. La guérison était complète en 20 jours.

Les auteurs insistent sur l'intérêt d'associer au traitement buccal les injections intra-rachidiennes de sulfamide. Ils mettent en relief la rapidité avec laquelle fut jugulée l'infection.

En décembre 1938, Waghelstein publie dans le *Journ. Amer. Med. Assoc.* 111 : 2172, une étude basée sur l'observation de 2 séries de malades : la première (72 cas) a été traitée par le sulfanilamide seul ; la deuxième (34 cas) a reçu du sérum antiméningococcique en même temps que le sulfanilamide. L'auteur utilise par voie hypodermique et intra-rachidienne une

solution à 1 % de sulfanilamide. Par voie rachidienne il injecte 5 cc. de moins qu'il ne retire de liquide. Par voie hypodermique (réservée aux malades qui vomissent), il prescrit la base convenable en 2 goutte à goutte quotidiens, jusqu'à ce que le malade puisse absorber le produit par la bouche. Il a parfois recours à une sonde nasale chez les comateux (administration toutes les 4 heures).

En cas d'association séro et chimiothérapie, le sérum est injecté par voie rachidienne (2 injections de 15 cc. au total) et le sulfanilamide prescrit *per os* ou par voie hypodermique (même posologie que sans sérum). Immédiatement après la ponction lombaire, Waghelstein fait absorber au malade une dose initiale importante de produit, égale à la dose journalière, soit :

Chez l'adulte : 5 à 6 gr. par jour.

Chez l'enfant : 0 gr. 25 par kgr. par jour.

Chez les grands enfants : 1 gr. par 9 kgr. par jour.

Les liquides sont restreints afin d'obtenir une bonne concentration du produit dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. La chimiothérapie est continuée une semaine. L'acidose qui pourrait survenir, surtout chez l'enfant, est combattue par le bicarbonate de soude. Sur l'ensemble des 106 malades traités par le sulfanilamide seul ou associé au sérum, il eut 18 % de décès. Mais chez les malades traités rationnellement, la mortalité fut seulement de 12 %. Avec le sulfanilamide seul (72 cas), mortalité de 15 %.

qui tombe à 11,5 % pour les malades traités d'une façon rationnelle.

Avec l'association sérothérapie-chimiothérapie (34 malades) mortalité de 24 % (13 % seulement chez les sujets traités d'une façon convenable).

En 1935 et 1936, sur 368 malades traités par le sérum, le taux de mortalité atteignit 27 %.

L'auteur estime que le sulfamide présente un grand intérêt dans les méningites, car il permet d'abord de sauver beaucoup plus de malades, puis parce qu'il simplifie le traitement et enfin permet de réduire la durée d'hospitalisation.

En janvier 1939, A. Germain et G. Gautron présentent l'observation d'un adulte de 42 ans atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque B et guéri par le sulfamide exclusivement.

En mars 1939, A. Lemierre, A. Laporte et R. Trotot firent paraître l'observation d'un homme de 43 ans, atteint d'une méningococcémie à méningocoque B, et qui fut traité au 14^e jour seulement par le 1162 buccal à raison de 3 gr. par jour. Dès le 15^e jour, la température était retombée à la normale et la guérison fut définitive. Les auteurs font ressortir ceci qu'une dose relativement faible a suffi. Robert Worms, en avril 1940 présente quelques remarques à propos de 15 cas de méningite cérébro-spinale. Ceux-ci se sont présentés sous la forme de cas isolés, éclatant dans des unités éloignées les unes des autres. Le traitement a consisté en l'administration par voie buccale, de 693, à la dose quotidienne de 5 gr. peu-

dant les premiers jours, qu'on diminue progressivement les jours suivants. Dans quelques cas la voie intra-rachidienne a été simultanément utilisée.

Mais on réservera l'usage aux formes les plus graves, ou bien aux cas où le traitement est institué tardivement. Il convient de toute façon de n'utiliser que la solution à 0,8 % de 1162 F à l'exclusion de toute autre solution plus concentrée. Les résultats ont été extrêmement favorables. Les quinze malades, même les plus sévèrement atteints, ont guéri dans des délais très rapides. Après cinq jours, dans tous les cas, la ponction a donné issue à un liquide clair ne contenant que des lymphocytes. Les accidents d'intolérance ont été peu fréquents et sans gravité (éruption du 9^e jour, anémie discrète).

Dans la séance du 10 mai 1940 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Bourdet, Broca et Mlle Fabre, rapportent une série de 14 cas de méningite cérébro-spinale, observés à Montpellier et traités par le 693. Tous ces cas ont guéri. Il n'a été observés que deux complications, l'une fut une éruption à type d'érythème polymorphe que les auteurs croient pouvoir rattacher à l'usage du 693 ; la seconde complication consiste en une paralysie temporaire portant sur le membre inférieur gauche, actuellement guérie, mais ayant laissé comme séquelles une paralysie légère du sciatique poplité externe. Les auteurs insistent sur les résultats, exceptionnellement favorables, de la thérapeutique par les sulfamides.

J.-J. Gournay et P. Molitor rapportent deux cas de

méningite cérébro-spinale traités par un dérivé thiazolique de l'aminobenzène sulfamide. Ils ont obtenu une guérison clinique et biologique très rapide. Ce dérivé thiazolique (2090 R. P.) leur a paru particulièrement bien supporté même à doses considérables. Les faibles taux de concentration du produit trouvés dans le liquide céphalo-rachidien semblent plaider en faveur de la très grande activité intrinsèque de cette nouvelle sulfamide.

Les mêmes auteurs rapportent une série d'observations de méningite cérébro-spinale, récemment observée. Ils insistent sur l'allure foudroyante et la résistance à toutes thérapeutiques de certaines formes. Ils rapportent un cas dans lequel le traitement par les dérivés organiques du soufre utilisés à fortes doses par la voie intra-rachidienne et par la voie digestive n'eut aucune action. La guérison fut obtenue en associant aux sulfamides, la sérothérapie classique à laquelle on devra parfois avoir recours.

J. Célice, après avoir traité 15 cas heureusement terminés communique sa manière de se servir du Dagénan dans cette maladie (Traitement de la méningite cérébro-spinale par le Dagénan. Séance du 5 avril 1940 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris).

Le médicament à grosses doses par voie intra-musculaire profonde : 4 gr. de produit actif (solution à 33 %) en 24 heures, les deux premiers jours (ou 24 heures seulement si la baisse de température est accentuée le 2^e jour), 3 gr. les 3 jours suivants, 2 gr. les 2 jours après.

Chez l'enfant la dose à faire quotidiennement paraît être de 1 g. de 2 à 5 ans, de 2 gr. de 5 à 10 ans, de 3 gr. de 10 à 15 ans.

L'hydratation des malades, l'ingestion d'alcalins sont recommandés. Si le Dagénan échoue, il faut avoir recours à la sérothérapie dont l'action paraît renforcée.

C. Gernez et C. Huriez publient une statistique personnelle sur 20 cas de méningite cérébro-spinale avec 20 guérisons par la sulfamidothérapie (*Presse Médicale*, 8-11 janvier 1941).

Les observations sont réparties en 3 lots :

1^o Une première série, concerne des cas qui ont été soumis à une sulfamidothérapie modérée et à une sérothérapie polyvalente associée d'emblée ;

2^o Dans le deuxième groupe les malades reçurent une sulfamidothérapie massive et ultérieurement une sérothérapie monovalente complémentaire modérée ;

3^o Enfin un troisième groupe où la guérison fut obtenue par le seul traitement sulfamidé, à l'exclusion de toute sérothérapie.

CHAPITRE III

A. Doses et voies d'administration des sulfamides.

Weil-Hallé, J.-J. Meyer, R. Tiffeneau se basant sur deux faits expérimentaux conseillent :

a) D'associer le sérum au traitement sulfamidé, leur association étant d'une activité plus grande sur les animaux de laboratoire que leur action séparée.

b) D'utiliser la voie intra-rachidienne car dans nombre de méningites, la diffusion du sulfamide dans les espaces arachnoïdiens est imparfaite, et sa concentration reste un peu inférieure à celle du sang.

Ils conseillent d'obtenir d'emblée une forte concentration de sulfamide dans le sang, puis de la maintenir ensuite. C'est pourquoi ils prescrivent une première dose de 0 gr. 05 par kgr. soit 3 gr. pour un adulte de 60 kgr., puis après 6 à 8 heures, prescrire toutes les quatre heures des doses plus faibles de façon à obtenir un total par 24 heures équivalant à peu près à la dose initiale. Ils conseillent enfin d'effectuer une réduction très progressive des doses de sulfamide, même si la guérison apparente est obtenue. Dans le cas qu'ils présentent, ayant affaire à un sujet de 13 mois, ils lui donnèrent un traitement uniquement buccal, à raison de 1 gr. 50 en 3 prises

espacées de 8 heures. Ce traitement est proportionnellement fait à doses supérieures à celles qu'ils conseillent en général. Les auteurs ont donc pensé que la dose du jeune enfant devait être plus élevée, ce en quoi ils se rencontrent avec plusieurs autres. La masse sanguine de l'enfant étant proportionnellement plus grande que celle de l'adulte, la dilution de sulfamide est plus grande en en donnant autant par kilogramme.

Ils rejettent la voie sous-cutanée de Schwenker, etc. Ils prescrivent des doses inférieures, mais les continuent plus longtemps et font une décroissance plus tardive et plus dégradée.

L'intervalle de 8 heures entre les doses de sulfamide n'est pas à conserver, de l'avis même des auteurs qui conseillent dans leur revue générale, un espacement de 4 heures.

Weil-Hallé, Cochemé, Mlle Lautmann ont prescrit également 1 gr. 50 par jour chez un nourrisson de 9 mois. Il s'agit encore d'une dose relativement forte. Ils utilisent les suppositoires qui, si le malade vomit sont d'un emploi beaucoup plus simple et beaucoup plus sûr que le goutte à goutte sous-cutané. Il convient toutefois d'augmenter jusqu'au double la dose de sulfamide donné par voie rectale.

Willien, aux Etats-Unis, utilise la voie sous-cutanée pour une injection initiale de 3 gr. pour un adulte de 60 kgr., puis il administre par la bouche toutes les 4 heures, une dose de 1 gr. au maximum.

L'intervalle de 4 heures, également adopté ici,

semble un optimum d'après les recherches expérimentales.

La dose de 6 grammes par jour chez l'adulte semble également à retenir. L'injection initiale sous-cutanée nous paraît peu utile en raison de la diffusibilité égale du sulfamide par la voie pérorale. La réduction des doses ne commence que 10 jours après le retour à la normale des signes cliniques et de laboratoire.

L'auteur se met ainsi à l'abri de tout retour offensif de l'infection. Et d'ailleurs ces six cas sont-ils six succès.

L'abandon de la voie intra-rachidienne ne nous semble pas judicieuse en raison :

a) De la moindre diffusibilité du sulfamide à travers les méninges altérées, ce qui oblige à provoquer dans le sang une concentration superflue pour en obtenir une suffisante dans le liquide céphalo-rachidien ;

b) De l'utilité des P. L. pour suivre l'évolution de la maladie, s'assurer par dosage, de la concentration suffisante du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien ;

c) De l'opportunité du retrait du liquide céphalo-rachidien purulent et de son remplacement tout indiqué par de l'eau physiologique sulfamidée.

Stanley Banks utilise des doses massives du produit atteignant 0 gr. 15 par kilogramme de poids du corps, et chez les enfants il double ou triple cette dose. Il semble néanmoins qu'en règle générale, on

puisse s'en tenir aux doses prescrites par L.-E. Tixier.
A savoir, par la bouche, chaque jour :

3 à 5 grammes, entre 10 et 15 ans.

1,5 à 4 grammes, entre 2 et 10 ans.

1 à 2 grammes, chez les nourrissons.

Ces doses étant progressivement diminuées. Ce médicament s'éliminant, il y a avantage à le donner par prises fractionnées toutes les trois heures, et même, en cas d'urgence, toutes les deux heures le jour et toutes les trois heures la nuit (L.-E. Tixier). La sulfamidothérapie doit être massive. La dose d'attaque chez l'adulte doit être de 15 cg. par kilogramme, soit 8 à 12 gr. par jour. Lesné a insisté sur la remarquable tolérance de l'enfant aux sulfamides comme à nombre de médicaments d'ailleurs. Comme le note R. Martin, sa perméabilité rénale plus grande oblige à donner 0 gr. 20 à 0 gr. 40 de 1162 F par kilogramme. Par contre, il faut toujours se méfier des émonctoires déficients des gens âgés chez qui des doses de 0 gr. 10 par kilogramme peuvent suffire. Cette posologie concerne le 1162 F. Elle sera réduite d'un tiers pour le 693 M. B. Enfin, avec Gernez, Huriez, Fiessinger, Lemierre et d'autres, nous dirons en conclusion que la sulfamidothérapie doit être *précoce*, le destin du malade se joue au cours des deux ou trois premiers jours. Elle doit être *massive*. L'administration des sulfamides doit être *suffisante*; l'emploi des doses massives doit être poursuivi au moins trois jours après la disparition des germes du liquide

céphalo-rachidien. D'après le professeur Fiessinger, la sulfamidothérapie doit s'inspirer des termes suivants : *vite, suffisamment, pas trop longtemps*.

En ce qui concerne la voie d'introduction du médicament, la voie buccale représente le mode d'administration idéal de simplicité (Lelong).

Par la voie rachidienne, on ne doit injecter que le 1162 F à la dose de 20 cm³ de la solution à 0,8 %, le premier ou les deux premiers jours.

A l'occasion des injections rachidiennes, le professeur Fiessinger insiste sur « la nécessité absolue de ne jamais injecter dans les espaces sous-arachnoïdiens la forme soluble du Dagenan, le soludagenan, car on risque de voir s'installer des paraplégies quelquefois graves ». On peut recourir à la voie intramusculaire dans les cas de vomissements, ce qui n'est pas rare dans les méningites graves. On injecte la solution à 33 % de 6g3, soit à doses réduites, soit à doses fortes, mais isolées. Celice, obtenant 16 guérisons sur 16 malades, injecte 4 gr. les 2 premiers jours, 3 gr. les 3 jours suivants et enfin 2 gr. Le Bourdelès et Caroli emploient la perfusion veineuse. Rathery, Bolzinger et Ph. Decourt utilisent la voie rectale et accessoirement les pulvérisations nasales. Toutefois, la voie d'élection, la plus simple, la plus efficace, est la voie digestive.

B. Les incidents dus à la sulfamidothérapie dans les Méningites cérébro-spinales.

Les incidents sont rares. Le principal paraît être la cyanose. Tixier la donne comme courante, maximum au 3^e ou 4^e jour, en diminuant ensuite spontanément malgré le maintien du sulfamide. Cette cyanose a impressionné fortement un grand nombre de praticiens. Germani et Gautron ont même cru devoir abandonner le traitement sulfamidé, auquel ils sont revenus presque aussitôt d'ailleurs, et sa conclusion demeure qu'il ne faut pas suspendre le traitement sulfamidé. Cette éyanose a été à tort attribuée à de la méthémoglobine, mais elle paraît plutôt due à la sulphémoglobine. Elle ne présente aucun danger, car elle disparaît avec la cessation du traitement. Cependant elle peut avoir quelques inconvénients chez les malades souffrant d'une affection s'accompagnant de diminution de l'oxygène artériel.

Les symptômes gastro-intestinaux : anorexie, nausée, vomissements et douleurs abdominales sont fréquents chez les adultes, mais disparaissent très vite avec la cessation du traitement. Ils ne sont gênants que chez les enfants qui ont besoin d'être bien alimentés. Les vomissements sont très fréquents chez les nourrissons. On pourra recourir dans ces cas de vomissements à la voie intra-musculaire, sous-

cutanée et au suppositoire. Il existe dans le commerce des suppositoires dosés à 1 gr. de 1162 F. Mais il semble que l'absorption, par cette voie, ne donne pas les mêmes résultats que par voie orale.

Des troubles du système nerveux central : fatigue, maux de tête, cèdent également à l'arrêt de la thérapeutique.

La fièvre sulfamidique se rencontre assez souvent chez l'adulte et se traduit soit par une simple poussée fébrile, soit par pyrexie avec douleurs, frissons, maux de tête et leucocytose.

Des douleurs précordiales et abdominales accompagnent le plus souvent d'autres phénomènes d'intolérance.

L'acidose quelquefois observée a guéri par suppression de la thérapeutique.

Les incidents plus sévères consistent en :

Paraplégies : les injections intra-rachidiennes provoquent, semble-t-il en raison du solvant basique, du soludagenan, des paraplégies d'une gravité variable. Au début on a cru à une complication spéciale de la méningite.

Eruption maculopapulaire, pouvant envahir tout le corps et se transformer en dermatite exfoliatrice, si on n'arrête pas le sulfamide.

Anémie : peut dans certains cas être due à l'infection ; dans d'autres elle est liée à la sulfamidothérapie et quelquefois associée à un ictère.

Ictère de deux types : ictère hémolytique et hépatite ; doit faire interrompre le traitement. Très rare-

ment on a pu voir de l'hémoglobinurie et une granulocytopénie.

Les rechutes s'observent souvent après la sulfamidothérapie, soit que les germes réapparaissent sans signes cliniques, soit qu'il y ait rechute véritable (surtout notée chez les malades traités pendant moins de dix jours et présentant des lésions localisées nécrotiques : abcès, mastoïdites). Il est donc nécessaire quelquefois de maintenir un taux élevé de produit dans le sang, jusqu'à ce que les défenses naturelles de l'organisme aient le temps de se développer.

En résumé, ces incidents, légers en regard de la gravité de la méningite, sont en somme peu gênants. Ils nous invitent simplement à ménager soigneusement les incompatibles et à ne pas forcer inconsidérément les doses.

CHAPITRE IV

Observations inédites.

Nous donnons ici trois observations succinctes de méningite cérébro-spinale traitées par la sulfamidothérapie non associée au sérum. Ces observations ont été recueillies à l'Hôpital des Enfants-Malades, dans le Service de M. le Dr J. Huber, à qui nous adressons

nos vifs remerciements pour l'extrême amabilité avec laquelle il nous a reçu dans son Service.

OBSERVATION I.

Ginette L..., âgée de 4 ans 1/2, est admise à l'hôpital le 2 mai 1940 pour céphalée, fièvre et vomissements. Depuis quelques jours déjà l'enfant accusait des douleurs à la jambe droite. A la veille de son entrée à l'hôpital elle présentait un coryza, des frissons et un état général déficient.

Le 2 mai, au soir, la température est à 37°9. L'enfant se plaint d'une forte céphalée. Elle a des vomissements et de la constipation.

Le 3 mai, la température monte à 39°. On lui administre 6 comprimés de néococcyll et on pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide trouble, légèrement teinté en rose. Nombreux hématies et polynucléaires. Pas de germes visibles. Culture négative après 24 heures d'étuve. Le taux des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien est de 20 mgr. p. 1.000.

Le 4 mai, au soir, la température baisse à 37°. Une autre ponction lombaire nous a donné le résultat suivant :

— Polynucléaires innombrables.

— Nombreux diplocoques à Gram négatif extra et intra-cellulaires.

Culture : méningocoques. Agglutination : méningocoques A.

Le 5 mai, la température se maintient autour de 37°7. On prescrit 4 comprimés de néococcyll.

Le 6 mai, la température remonte un peu et atteint 38°. On fait une ponction lombaire et on donne 3 comprimés de néococcyll.

Le résultat de l'examen du liquide céphalo-rachidien est le suivant :

Eléments 228,8 par mm³, polynucléaires et lymphocytes.

Sucre : positif.

Pas de germes visibles. Culture négative.

Taux des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien 30 mgr. p. 1.000.

Traitement : 2 comprimés de néococcyll et 40 cm³ de sérum glucosé.

Du 6 au 10 mai, la température tombe en lysis de 38° à 37°. Entre le 10 et le 12 mai, la température fait encore un petit crochet jusqu'à 37°5 pour redevenir finalement à la normale.

Le 15 mai, fut pratiqué un dernier examen du liquide céphalo-rachidien qui nous donna le résultat suivant :

Eléments : 39,4 lymphocytes par mm³.

Sucre : +++.

Albumine : traces non déposées.

Culture : négative.

L'enfant guérie, quitte l'hôpital le 18 mai.

OBSERVATION II.

L'enfant M. de M..., âgé de 12 ans, entre à l'hôpital des Enfants-Malades le 25 mars 1941 parce que depuis quatre jours il présentait :

Fièvre : le matin 38°9 ; le soir 40°1.

Douleurs abdominales à droite.

Céphalée.

Vomissements, diarrhée.

A son entrée à l'hôpital à 22 heures l'enfant est très raide (en arc de cercle). Il n'est pas cyanosé. On pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide trouble.

On décele d'innombrables polynucléaires et de très rares diplocoques.

Traitement : On lui injecte par voie intra-rachidienne 30 cm³ de néococcyll soluble à 0,85 p. 100 et 12 comprimés de septoplix (6 gr.) *per os*.

Le 26 mars, l'enfant est cyanosé et encore très raide. Raideur de la nuque. Signe de Kernig positif. Pas de purpura. Les réflexes tendineux et oculo-moteurs sont normaux.

Examen du liquide céphalo-rachidien :

Eléments : polynucléaires innombrables.

Très rares diplocoques.

Traitement : 12 gr. de Dagénan en 24 heures.

Le 27 mars, on fait une ponction lombaire. Liquide purulent.

Eléments : polynucléaires innombrables.

Quelques diplocoques.

Sucre : traces

Albumine : environ 1 gr.

Culture : négative.

Dosage du taux des sulfamides : 28 mgr. p. 1.000.

Traitement : 10 gr. de Dagénan.

Le 28 mars, plus de céphalée. Pas de troubles oculaires. Presque plus de raideur de la nuque. Le signe de Kernig persiste toujours.

Examen du liquide céphalo-rachidien :

Eléments : polynucléaires innombrables.

Sucre : traces.

Albumine : 1 gr.

Culture : négative.

Traitement : 8 gr. de Dagénan.

Le 29 mars, l'enfant prend 6 gr. de Dagénan ; le 30, 4 gr. ; le 31 et le 1^{er} avril 1 gr.

Le 31 mars, plus de raideur de la nuque. L'enfant peut s'asseoir dans son lit.

M. de M..., quitte l'hôpital, complètement guéri le 13 avril.

OBSERVATION III.

L'enfant Ahmed M..., âgé de 2 ans, est hospitalisé le 26 avril 1941 à 14 heures. Il présentait un syndrome méningé caractéristique, qui avait débuté le 23 avril. L'enfant est dans le semi-coma. La température est à 38°8. Muguet.

Le jour de son admission on lui fait une ponction lombaire ; liquide très trouble avec présence de sang. Polynucléaires nombreux. Nombreux diplocoques à Gram négatif intra et extra-cellulaire.

Traitement : 4 gr. 50 de Dagénan. On lui prescrit des soins pour la bouche. Le 27 avril, on constate une nette amélioration. L'enfant paraît plus lucide. Cependant le syndrome méningé persiste. En raison des signes cliniques et de la température qui reste élevée, malgré une baisse du 2^e jour (37°3), on maintient la dose de 4 gr. de Dagénan pendant trois jours consécutifs. A partir du 30 avril jusqu'au 5 mai, la fièvre fait quelques petites oscillations pour revenir enfin à la normale. Aussi on diminuait la dose de sulfamide, d'un gramme tous les deux jours.

Examens du liquide céphalo-rachidien :

Le 29 avril, liquide céphalo-rachidien purulent.

Présence de diplocoques à Gram négatif, vraisemblablement méningocoques.

Le 30 avril, l'examen du liquide céphalo-rachidien nous montre :

Eléments : 260 polynucléaires et lymphocytes par mm^3 .

Albumine : 4 gr.

Pas de germes visibles:

Culture négative après 24 heures d'étuve.

Le 3 mai, une ponction lombaire donne après examen du liquide céphalo-rachidien :

Eléments : 100 lymphocytes et polynucléaires par mm^3 .

Albumine: 0 gr. 70.

Sucre : 0 gr. 35.

Culture : négative.

Le 8 mai, après 11 jours de traitement, la température est redevenue normale et les signes cliniques ont disparu.

L'enfant a pris 500 gr.

Un dernier examen de son liquide céphalo-rachidien nous donna :

Eléments : 16 lymphocytes par mm^3 .

Albumine : 0 gr. 5.

Culture : négative.

L'enfant sort le 24 mai, guéri.

Conclusions.

1° En cas de méningite cérébro-spinale il faut toujours recourir à la sulfamidothérapie.

2° La sulfamidothérapie représente une arme efficace et simple ; elle ne nécessite pas une identification exacte du méningocoque en cause. Ceci représente un sérieux avantage, car cette identification est toujours difficile loin des grands centres spécialisés.

3° Le traitement par voie buccale suffit souvent, d'où grande simplicité d'application.

4° Le sulfamide nous a paru parfaitement capable de guérir tout seul les méningites. Cependant il existe certains cas très rares de sulfamido-résistance dans lesquels il faut y associer la sérothérapie.

5° La sulfamidothérapie doit être : précoce, massive, suffisante, mais pas trop longtemps administrée.

Vu : le Président de la thèse,

L. TANON.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de
Recteur de l'Académie de Paris,

CH. MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBAS AMER. — Traitement de la méningite cérébro-spinale. Soc. de Méd. et Hygi. Trop. d'Egypte, 5 mai 1938.
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU (R.), WOLINETZ et MEYER (J. J.). — Chimiothérapie de la M. C. S. à M. Soc. méd. des Hôp. Séance du 22 oct. 1937. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 53, 1246, 8 nov. 1937.
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, PAILLOS et TIFFENEAU (R.). — La sérothérapie et les éléments nouveaux du traitement de la méningite cérébro-spinale. *Annales médico-chirurgicales*, mars 1938, p. 78.
- BOUDET, BROCC et M^{lle} FABRE. — Quatorze cas de M. C. S. traités par les sulfamides. Soc. méd. des Hôp. Séance du 10 mai 1940.
- CÉLICE (J.). — Traitement de la M. C. S. par le Dagénan. Soc. méd. des Hôp. Séance du 5 avril 1940.
- CÉLICE, LABOUGLE et ISIDOR. — Sulfamido-prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. Soc. méd. des Hôp., 12 avril 1940.
- CRAWFORD et FLEMING. — Traitement de la M. C. S. à méningo. par le sulfanilamide. *Lancet*, 234, 987, 30 avril 1930 ; *Presse méd.*, n° 43.
- DARRÉ, ZAGDOUM (M^{me}), OEMISCHEN (M^{lle}). — Un cas de M. C. S. à méningo B chez un nourrisson de 16 mois, traité exclusivement par le 1162 F. Soc. méd. des Hôp. Séance du 28 oct. 1938. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 30, 14 nov. 1938, p. 157.
- DAMADE (R.), LÉGER (H.). — Un cas de méningite cérébro-spinale sévère, à méningocoque B, traité exclusivement par le sulfamide. Soc. méd. chir de Bordeaux, janvier 1939. *Presse médicale*, n° 23.

- DECOURT, MARTIN, HÉRAULT, PANTHIER. — Traitement d'une méningite à méningocoques par le sulfamide exclusivement. Soc. méd. des Hôp., 24 févr. 1939. *Presse médicale*, 329, mars 1939.
- DOPTER. — Discussion sur les méningites cérébro-spinales à méningocoques, d'après le compte rendu des Assises nationales de la XXXV^e Session de l'Assemblée française de Médecine générale (12 mars 1939) in *La Médecine générale française*, mars 1939.
- ELDAHL (A.). — Sulfanilamide intra-rachidien dans les méningites à méningocoques. *Lancet*, 105, 712, 26 mars 1938, p. 712.
- ESCHBACH. — Traitement sérum-sulfamidé des M. C. S. à méningocoques. Soc. méd. des Hôp. de Paris. Séance du 24 mai 1940.
- FIESSINGER (Noël). — La méningite cérébro-spinale et son traitement. *Journal des Praticiens*, nos 17-18, 3 mai 1941.
- GERNEZ (C.), HURIEZ (C.). — Considérations sur la sulfamidothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. *La Presse médicale*, nos 3-4, 8-11 janvier 1941.
- GERMAIN, GAUTRON. — Observation d'une méningite à méningocoque B traitée par le sulfamide. Soc. méd. des Hôp., 20 janv. 1939. *Presse méd.*, no 7, 1939.
- GOURNAY et MOLITOR. — Méningites cérébro-spinales foudroyantes résistant aux sulfamides. Soc. méd. des Hôp. Séance du 5 avril 1940.
- HUBER (J.). — Modalité du traitement et de la prévention de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides. Soc. méd. des Hôp., 8 mars 1940.
- LACHAUX (Maurice). — De la chimie des sulfamides. *Gazette médicale de France*, t. 47, no 10, 15 nov.-15 déc. 1940.
- LE BOURDELLES. — Discussion sur les méningites cérébro-spinales à méningocoques, d'après le compte rendu des Assises nationales de la XXXV^e Session de l'Assemblée française de Médecine générale (12 mars 1939) in *La Médecine générale française*, mars 1939.

- LEMAIRE, GILLOT, RAYNAL. — Trois cas de M. C. S. à méningo traités par le 1162 F. Soc. méd. d'Alger, 29 juin 1938. *L'Algérie médicale*, août 1938.
- LEMIERRE (A.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides. *Le Bulletin médical*, n° 19, 11 mai 1940.
- LEMIERRE (A.), GILLOT, RAYNAL. — Trois cas de M. C. S. à méningo traités par le 1162 F. Soc. méd. d'Alger, 29 juin 1938 ; *L'Algérie médicale*, août 1938.
- LEMIERRE (A.), LAPORTE (A.), TROTOT (R.). — Observation d'un homme de 43 ans, traité par le sulfamide au 14^e jour d'une méningococcie à méningocoques. *B. Soc. méd. des Hôp.*, 17 mars 1939 ; *Presse médicale*, n° 23.
- LEREBOULLET. — Discussion sur les méningites cérébro-spinales à méningocoques, d'après le compte rendu des Assises nationales de la XXXV^e session de l'Assemblée française de Médecine générale, 12 mars 1939 in *La Médecine générale française*.
- LEREBOULLET (P.), BOULANGER, PILET. — Méningites cérébro-spinales et septicémie méningococcique secondaire ; résultats heureux de la vaccinothérapie. Société de Pédiatrie, 19 juin 1923.
- LEREBOULLET (P.). — Traitement des méningites aiguës, non tuberculeuses. *Pédiatrie pratique*, 5 octobre 1924.
- LEREBOULLET, DAVID (M.). — Deux cas de méningite cérébro-spinale aiguë guéries par les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine méningococcique sans sérothérapie. Société de Pédiatrie, 21 juin 1927.
- LEREBOULLET (P.) et VANIER. — Septicémie méningococcique à forme purpurique. Soc. de Pédiatrie, 1933 et Thèse Aneur.
- LEVADITI (C.), VAISMAN (A.). — Chimiothérapie de l'infection méningococcique expérimentale de la souris. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, t. CXXV, 1937, p. 604.
- LINGLIN (Jean). — Méningite cérébro-spinale et dérivés organiques du soufre. Thèse de Paris, 1940.

- LOKWOOD (J. S.), COBURN (A. F.) et STOKINGER. — Etudes sur le mécanisme d'action du sulfanilamide. *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, 111, 2259, 17 déc. 1938.
- LOEWENTHAL (H.). — Association sérum-sulfanilamide dans le traitement des infections à streptocoques de la souris. *Lancet*, 1, 197, 28 janvier 1939.
- LONG (P. H.), BLISS (E. A.) et FEINSTONE (W. H.). — *Journal Amer. Méd. Assoc.*, 112, 115, 28 janvier 1939.
- MAC PHERSON et BROWN. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 61, 272, oct. 1937.
- MARQUÉZY (R. A.), LAUNAY (Cl.), MAGE (M^{lle}). — Deux cas de guérison de M. C. S. à méningo par le 1162 exclusif. *Soc. méd. des Hôp.*, 14 octobre 1938.
- MARQUÉZY, BRUMPT et THOMAS. — Prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. Traitement des porteurs de germes méningococciques par le paraminophényl-sulfamide (1162 F). Société médicale des Hôpitaux, 5 avril 1940.
- MARTIN (René). — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*. Séance du 24 juin 1938. *Bulletin et Mémoires*, n° 23, 4 juillet 1938, p. 1175.
- MORNET et DE L'ECLUSE. — Un cas de M. C. S. à méningo B, traité par le carboxy-sulfamido-chrysoidine. *Presse médicale*, 11 juin 1938.
- NETER (E.). — Action bactériostatique du 1162 sur le méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien. *Proc. Soc. exp. Biol. méd.*, octobre 1938.
- OTTENBERG (R.) et FOX (C. L.). — Explications de la cyanose provoquée par le sulfanilamide. *Proc. Soc. Exp. Biol. méd.*, 179, mai 1938.
- PHILIPPE (Bernard). — Contribution à l'étude du traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques par le sulfamide (1162 F). Thèse de Paris, 1939.
- PONGRATZ. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, t. LXIII, 25 juin 1937, p. 1015.

- PROOM et BUTTLE. — *Lancet*, 13 mars 1937.
- PUIG (René). — Enfant de 8 ans atteint de M. C. S. traité par le jaune d'acridine. *Soc. méd. des Hôp.*, 5 nov. 1937.
- RATHERY, BOLZINGER et DECOURT (Ph.). — Traitement actuel des M. C. S. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, nos 33-34-35 et 36, 29 octobre 1940.
- SCHWENTKER (F. F.), SIDNEY, GELMAN et PERRIN, LONG (H.). — *Journ. of Americ. méd. Assoc.*, 20 mars 1937.
- TIFFENEAU (R.), MEYER (J. J.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par le paraminophényl-sulfamide. *Paris médical*, n° 38, 18 sept. 1937, 2, 215-220.
- TIXIER (L.). — Traitement des méningites aiguës par le 1162. *Archives de Médecine des Enfants*, t. 41, n° 10, octobre 1938, p. 609-632.
- TREFOUEL (J. et M^{me}), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Annales médico-chirurgicales*, mars 1938, p. 61.
- WAGHELSTEIN. — Emploi du 1162 dans le traitement de 106 cas d'infection à méningocoques. *Journ. of Americ. Méd. Assoc.*, 111, 2172, 10 déc. 1938.
- WEIL-HALLÉ, MEYER (J. J.), TIFFENEAU (R.). — Un cas de M. C. S. chez un nourrisson de 13 mois guéri par le sulfamide. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 53, 1255-1265, 8 nov. 1937.
- WEIL (P. E.), DUCHON et BONNER. — *Bulletin et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 17 mars 1933.
- WEINER et BACCAL. — *Archives de Médecine des enfants*, octobre 1936, t. 39, n° 10.
- WILIEN (L. S.). — Cinq cas et une rechute de méningite cérébro-spinale à méningocoques, traités par le 1162. *Journal of American Medical Association*, 110, 630, 26 fév. 1938.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — <i>Les sulfamides.</i>	
a) Historique	13
b) Le sulfamide	14
c) Dosage du paramino-phényl-sulfamide	14
CHAPITRE II.	
Expérimentation clinique des sulfamides dans la méningite cérébro-spinale.	18
CHAPITRE III.	
A. Doses et voies d'administration des sulfamides.....	29
B. Les incidents dus à la sulfamidothérapie dans les M. C. S.....	34
CHAPITRE IV.	
Observations inédites.....	36
CONCLUSIONS.....	42
BIBLIOGRAPHIE.....	43